

【原著・臨床】

基礎疾患を有する中等症肺炎に対する fosfomycin と sulbactam/cefoperazone の併用療法に関する検討

小橋 吉博¹⁾・大場 秀夫¹⁾・沖本 二郎¹⁾・多田 敦彦²⁾
河原 伸²⁾・石田 直³⁾・二木 芳人⁴⁾・松島 敏春⁴⁾

¹⁾川崎医科大学附属川崎病院呼吸器内科*

²⁾国立療養所南岡山病院内科

³⁾倉敷中央病院呼吸器内科

⁴⁾川崎医科大学呼吸器内科

(平成 14 年 5 月 1 日受付・平成 14 年 7 月 4 日受理)

In vitro において fosfomycin (FOM) と sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ) の優れた併用効果が報告されている。今回その併用の有用性を検討するため、中等症肺炎に対する臨床的有用性を検討した。SBT/CPZ 単独療法群 (単独群) と FOM+SBT/CPZ 併用療法群 (併用群) の 2 群間での群間比較検討を行った。評価症例数は単独群 17 例に対し、併用群 18 例で、有効率は単独群 88.2% に対し、併用群 94.4% と併用群で高かったが有意差はなかった。安全性に関しては、副作用が併用群で 1 例あり、臨床検査値異常変動が単独群 11.8% に対して、併用群で 27.8% と併用群で高かった。そのため、臨床的有用性は単独群 88.2% に対し、併用群 83.3% と、むしろ併用群で低かった。今回の検討結果から、SBT/CPZ は FOM と併用することにより、中等症肺炎に対する有効性では優れている傾向があるものの、安全性ではむしろ問題がある傾向にあった。したがって、慎重な経過観察を行えば有用な治療のひとつと考えられた。

Key words: fosfomycin, sulbactam/cefoperazone, 単独療法, 併用療法, 中等症肺炎

Fosfomycin (FOM) はペプチドグリカン合成過程を阻害する細胞壁合成阻害剤であるが¹⁾, subMIC の濃度でも細菌の外膜を破壊し^{2,3)}, 併用する他の抗菌薬の MIC を低下させることが知られている^{2,4,5)}。多田らは、喀痰から分離された緑膿菌に対して FOM との併用効果が sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ) でもっとも優れていたことを *in vitro* の結果として報告した⁶⁾。この FOM と SBT/CPZ の併用療法の臨床的有用性に関して、血液疾患に併発した重症感染症に対しては複数の報告が認められるが⁷⁻⁹⁾, 基礎疾患を有する immunocompromised host の呼吸器感染症に対する臨床的検討はわれわれの調べた限り認められなかった。そこで、今回われわれは複数の施設による共同研究で FOM と SBT/CPZ の併用療法の中等症肺炎に対する臨床的有用性を検討したので報告する。

I. 対象と方法

対象は、1998 年 4 月から 2001 年 6 月までの期間に、川崎医科大学呼吸器内科および関連 10 施設で入院を要した未治療あるいは FOM, SBT/CPZ を含まない前治療無効の中等症肺炎 41 例とした (Table 1)。

肺炎の感染症重症度は日本化学療法学会が 1997 年に提唱した重症度判定基準¹⁰⁾にしたがい、中等症の範疇に入る症例のみとした。

投与方法は、SBT/CPZ 単独群が SBT/CPZ 1g (力価) を 30 分かけて点滴静注、これを 1 日 2 回行った。一方、FOM+SBT/CPZ 併用群は FOM 2g (力価) を 30 分かけて点滴静注し、終了後 SBT/CPZ 1g (力価) を 30 分かけて点滴静注、これを 1 日 2 回投与した。単独群、併用群の割り付けは封筒法により行い、登録患者は事務局へ報告とした。なお、本試験は患者本人もしくは代理人に同意が得られた患者のみを対象とした。投与期間は原則として 7 日間としたが、有効性が認められた場合にはその後も継続投与してもよいとした。

臨床効果判定は、日本化学療法学会が 1997 年に提唱した肺炎の有効性判定基準¹⁰⁾にしたがって行い、3 日後、7 日後、投与終了時に行い、体温、胸部 X 線点数、白血球数、CRP の 4 項目から有効、無効、判定不能の 3 段階で判定した。

細菌学的検査は、各施設において投与前には必ず菌の分離・同定を実施し、10⁶CFU/mL 以上検出された場合のみ喀痰分離菌として示し、投与中、投与後も可能な限り菌の分離を試み、その消長も観察した。抗菌薬による副作用、臨床検査値異常の判定基準に関しては、日本化学療法学会副作用判定基準委員会が提唱した案¹¹⁾に準じて行った。

有用性に関しては、投与終了時における臨床効果、副作用、臨床検査値異常変動の有無および重症度をもとに有用、やや有用、有用性なし、判定不能の4段階に判定した。

なお単独群および併用群で登録された症例の評価判定、有効性、安全性、臨床的有用性の判定に関しては、複数の呼吸器感染症専門医により行った。

また単独群と併用群の2群間における統計学的有意

Table 1. Patients registered with pneumonia

Kawasaki Medical School Kawasaki Hospital	12
National Hospital Okayama Medical Center	7
National Minami-Okayama Hospital	6
Kurashiki Daiichi Hospital	5
Kawasaki Medical School	2
Kurashiki Central Hospital	2
Okayama Kyoritsu Hospital	2
Okayama Saiseikai Hospital	2
Okayama Red Cross Hospital	1
Okayama Rousai Hospital	1
Mizushima Kyodo Hospital	1
Total	41

Table 2. Background

Group	Single	Combined
Registered patients	20	21
Male/Female	12/8	15/6
Age (Average)	36-86(68.6)	32-92(72.9)
Evaluated	17	18
Dropouts	3	3
Duration of administration (Average)	4-18(9.4)	4-18(10.7)

差検定は、Fisher's test および Wilcoxon's rank test を用いて $p < 0.05$ の場合のみ有意差ありと判定した。

II. 結 果

対象症例の背景因子を Table 2 に示した。登録症例数は単独群 20 例 (男性 12 例, 女性 8 例), 年齢 36~86 歳 (平均 68.6 歳) に対し, 併用群 21 例 (男性 15 例, 女性 6 例), 年齢 32~92 歳 (平均 72.9 歳) であった。このうち単独群では感染症重症度が軽症と判定された 3 例, 併用群では感染症重症度が軽症と判定された 1 例, 画像上明らかな肺炎像を認めず, 急性気管支炎と診断した 1 例, 結核の関与が否定できなかった 1 例を合わせて 3 例を脱落とし, 臨床評価しうる症例は単独群 17 例, 併用群 18 例とした。抗菌薬の投与期間は, 単独群が 4~18 日 (平均 9.4 日) に対し, 併用群は 4~18 日 (平均 10.7 日) と差を認めなかった。

両群間における基礎疾患の内訳を Table 3 に示した。単独群は 17 例中 16 例 (94.1%) で基礎疾患が認められ, 呼吸器疾患 11 例に対し, 非呼吸器疾患 9 例であった。一方, 併用群は 18 例中 17 例 (94.4%) に基礎疾患がみられ, 呼吸器疾患 10 例に対し, 非呼吸器疾患 10 例であった。

臨床効果判定結果は, 登録症例全体 (41 例) では単独群が有効率 90.0% (有効 18 例, 無効 2 例) に対し, 併用群は有効率 90.5% (有効 19 例, 無効 2 例) といずれも高率であったが, 有意差はみられなかった。また, 臨床評価しえた 35 例では, 単独群が有効率 88.2% (有効 15 例, 無効 2 例) であったのに対し, 併用群は有効率 94.4% (有効 17 例, 無効 1 例) で, 統計学的有意差はなかったものの併用群で高い有効率を示していた。

Table 3. Underlying diseases (repetition included)

Underlying disease	Single group	Combined group
(+)	16 (94.1%)	17 (94.4%)
Respiratory	12 (70.6%)	10 (55.6%)
	<ul style="list-style-type: none"> pulmonary emphysema 3 Bronchiectasis 2 Bronchial asthma 2 old pulmonary tuberculosis 2 lung cancer (postop) + bronchial asthma 1 pulmonary emphysema + pulmonary atypical mycobacteriosis 1 chronic bronchitis + bronchial asthma 1 	<ul style="list-style-type: none"> old pulmonary tuberculosis 3 pulmonary emphysema 2 hypersensitivity pneumonitis 1 bronchiectasis 1 lung cancer (postop) 1 bronchial asthma 1 interstitial pneumonia 1
Nonrespiratory	9 (52.9%)	10 (55.6%)
	<ul style="list-style-type: none"> old cerebral infarction 2 hypertension 2 hypertension + rheumatoid arthritis 1 hypertension + obstructive arterial sclerosis 1 diabetes mellitus + old myocardial infection 1 hypertension + diabetes mellitus + angina pectoris 1 esophageal cancer 1 	<ul style="list-style-type: none"> gastric ulcer 3 old cerebral infarction 1 chronic hepatitis (C) + hypertension 1 parkinson disease 1 hypertension + diabetes mellitus + hyperlipidemia 1 hypertension + hyperlipidemia + arrhythmia 1 diabetes mellitus + old cerebral infarction 1 laryngeal cancer 1
(-)	1 (5.9%)	1 (5.6%)

Table 4. Isolated microorganisms from the sputum

	Single group		Combined group	
Number of patients isolated from the sputum ($\geq 10^4$ CFU/mL)	8 (47.1%)		10 (55.6%)	
1 strain	5		8	
2 strains	2		2	
3 strains	1		0	
Isolated microorganism (with repetition)	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (PRSP)	2 (1)
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	MSSA	2
	MSSA	2	MRSA	2
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2
	<i>Haemophilus influenzae</i>	1	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1
	<i>Enterobacter cloacae</i>	1	<i>Klebsiella oxytoca</i>	1
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	<i>Streptococcus milleri</i>	1
	<i>Serratia marcescens</i>	1	<i>Acinetobacter baumannii</i>	1

MSSA: methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

Table 5. Bacteriological effects

Single group		Combined group	
before administration	after administration	before administration	after administration
1. <i>K. pneumoniae</i>	normal flora	1. <i>S. pneumoniae</i>	normal flora
2. <i>K. pneumoniae</i>	normal flora	2. <i>S. pneumoniae</i> (PRSP)	normal flora
3. <i>P. aeruginosa</i>	normal flora	3. <i>A. baumannii</i>	normal flora
4. MSSA, <i>H. influenzae</i>	normal flora	4. <i>K. oxytoca</i>	normal flora
5. MSSA, <i>K. pneumoniae</i>	normal flora	5. <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. milleri</i>	normal flora
6. <i>S. pneumoniae</i>	<i>P. aeruginosa</i>	6. <i>K. pneumoniae</i> , MSSA	MSSA
7. <i>E. cloacae</i>	<i>Klebsiella</i> sp.	7. MRSA	MRSA
8. <i>S. pneumoniae</i> , <i>K. oxytoca</i> , <i>S. marcescens</i>	<i>A. anitratus</i>	8. MRSA	MRSA
9. Normal flora	MRSA	9. <i>P. aeruginosa</i>	<i>S. maltophilia</i>
		10. MSSA	<i>S. marcescens</i>
Microbial conversion (rate)	5 (62.5%)	Microbial conversion (rate)	5 (50.0%)
Microbial substitution	3	Microbial substitution	2
Appearing after administration	1	No change	3

細菌学的検査結果を Tables 4, 5 に示した。喀痰分離菌は、単独群が 8 例 (47.1%) で分離され、1 菌種 5 例、2 菌種 2 例、3 菌種 1 例であった。内訳では、*Klebsiella pneumoniae* 3 株、*Streptococcus pneumoniae* 2 株、MSSA 2 株、*Pseudomonas aeruginosa* 1 株、*Haemophilus influenzae* 1 株、*Enterobacter cloacae* 1 株、*Klebsiella oxytoca* 1 株、*Serratia marcescens* 1 株であった。一方、併用群は 10 例 (55.6%) で分離され、1 菌種 8 例、2 菌種 2 例であった。内訳では、*S. pneumoniae* 2 株 (うち 1 株は PRSP)、MSSA 2 株、MRSA 2 株、*P. aeruginosa* 2 株、*K. pneumoniae* 1 株、*Klebsiella oxytoca* 1 株、*Streptococcus milleri* 1 株、*Acinetobacter baumannii* 1 株であった。細菌学的効果は、単独群では分離菌が検出された 8 例中 5 例で除菌化されていたが、残り 3 例は菌交代現象をきたしていた。一方、併用群は分離菌が検出された 10 例中 5 例で除菌化されていたが、残り 2 例は菌交代現象をきたし、3 例

は不変であった。

安全性に関して、副作用および臨床検査値異常を Table 6 に示した。単独群では、副作用は 1 例もみられず、臨床検査値異常が 2 例認められたものの軽度で投与を継続することができた。一方、併用群では、1 例で消化器症状が出現し、そのために投与中止せざるをえない中等症であった。また、臨床検査値異常は 5 例にみられ、全例が肝機能障害のうち 1 例は投与中止せざるをえない中等症であり、安全性に関しては、併用群に問題が認められた。

最後に、臨床効果と安全性を含めて総合的に判定した有用性に関しては、単独群は有用 15 例、有用性なし 2 例で有用率 88.2% に対し、併用群は有用 15 例、やや有用 2 例、有用性なし 1 例で有用率 83.3% とむしろ単独群の方が高率で両群間で統計学的有意差は認められなかった。

Table 6. Adverse reaction and laboratory abnormal finding

	Single group	Combined group
Adverse reaction	0	1. 61, M nausea, vomiting (Appearing 3 days after administration, disappearing next day after stopping treatment)
Laboratory abnormal finding	1. 83, M ①eosinophilia 0%(0) → 12%(804) ②ALP(IU/L) 208 → 296 2. 71, M ①GOT(IU/L) 33 → 51	1. 61, M ①GPT(IU/L) 7 → 56 2. 55, M ①GOT(IU/L) 25 → 54 ②GPT(IU/L) 15 → 78 3. 65, M ①GPT(IU/L) 25 → 50 4. 85, F ①GOT(IU/L) 13 → 115 (Normalization at 6 ②GPT(IU/L) 10 → 85 days after stopping treatment) 5. 88, M ①γ-GTP(IU/L) 24 → 67
Appearance of adverse reaction	0	1/18 (5.6%)
Appearance of laboratory abnormal finding	2/17 (11.8%)	5/18 (27.8%)

III. 考 察

FOMはペプチドグリカン合成過程を阻害する細胞壁合成阻害剤である¹⁾が、*in vitro*ではFOMとSBT/CPZの併用が特に緑膿菌に対して抗菌力を増強させることが確認された⁶⁾。

併用効果の機序に関する検討では、FOM処理菌ではCPZやsparfloxacinの菌体内取り込み量が増加することが認められ^{4,5)}、また林らは緑膿菌に1/4 MICの濃度のFOMを作用させたところ菌の外膜が球状に膨らみバルジが形成されることを観察し²⁾、FOMは菌外膜のマグネシウムをキレート化し、物理的に外膜を破壊することから併用した抗菌薬が菌のなかに到達可能となると推測している³⁾。

臨床的にこうしたFOMと他の抗菌薬による併用療法の有用性に関しては、FOMとnorfloxacin^{12,13)}、FOMとceftazidime¹⁴⁾、FOMとflomoxef(FMOX)、FOMとSBT/CPZ^{3,5)}などで報告されている。しかし、FOMとSBT/CPZにおける報告は血液疾患に伴う重症感染症、担癌患者に対する肺炎を中心とした重症感染症に対する治療成績のみで、一般病院で経験する経口抗菌薬では治療効果が不十分で、注射抗菌薬の適応となる基礎疾患を有するような中等症肺炎症例を対象とした報告はわれわれが調べたかぎり認められなかった。そこで、今回われわれは多数の一般市中病院による協力をえて、基礎疾患を有するような中等症(日本化学療法学会の重症度判定基準にもとづく)肺炎を対象として、FOM併用によるSBT/CPZの抗菌効果の増強を臨床的に確かめるため、SBT/CPZ単独群とFOM+SBT/CPZの併用群の2群に分類し、臨床的有用性を比較検討した。

FOMとSBT/CPZの併用療法では、投与方法がFOMを30分間かけて点滴静注し、引き続きSBT/CPZを30

分間かけて点滴静注する連続併用投与方法を試みた。林らはFOMを静注し(one shot)、1時間後にセフェム薬を投与する時間差投与方法を推奨し、臨床例でもその優れた効果を報告している³⁾。また、FOMとFMOXの時間差療法において、FOMの静注と点滴静注における有効率を比較した林らの臨床成績では、FOM静注での有効率が優れていた¹⁵⁾。一方では、FOMの濃度は併用する薬剤の効果の増強にそれほど大きな影響をおよぼさないことも報告されており⁵⁾、今回われわれは対象患者が朝夕2回ずつ静脈穿刺する苦痛と複雑さを避けることを考えて、FOMとSBT/CPZをそれぞれ30分間で点滴投与する連続時間差投与方法を試みた。その結果、有効性に関してはSBT/CPZ単独群でさえ88.2%と従来の報告¹⁶⁾の79.3%に比して高率であり、FOM+SBT/CPZ併用群では94.4%と有意差はなかったもののさらに優れた有効率がえられていた。したがって、今回の検討からFOM+SBT/CPZ併用療法は基礎疾患を有するようなcompromised hostに発症した中等症肺炎に対して満足できる有効性をもつ抗菌療法と考えられる。

細菌学的効果に関しては、対象症例数が少ないこともあり喀痰分離菌として、*Staphylococcus aureus*, *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*の順に多く検出されていたが、除菌率は両群ともに50~60%と従来の報告^{3,7)}の80%前後に比較すると低率であった。*S. pneumoniae*はPRSPも含めて両群ともにすべて除菌化されていたが、PRSPに対するSBT/CPZの有効性に関する報告はわれわれが検索した限り認められず不明である。また、*S. aureus*はMRSAを含め治療終了後も残存していたこと、臨床的に*S. aureus*が分離菌として検出されていた症例も治療後有効であったことから、起炎菌ではなく単にコロナイゼーションしていたと考え

ている。しかし、一方では林らが FOM+SBT/CPZ 時間差攻撃療法により MRSA, *P. aeruginosa* を中心とした複数菌感染症に対して、MRSA にも有効であったという報告もある⁹⁾。

安全性に関しては、FOM+SBT/CPZ 併用群で投与中止をせざるえない消化器症状（嘔気、嘔吐）が 1 例、また GOT, GPT 上昇が出現し、いずれも投与中止により改善したことから、因果関係ありと判定した。さらに、臨床検査値異常でも 4 例 GOT, GPT または γ -GTP の異常が認められたが、いずれも軽度であった。併用群全体では、副作用 1 例 (5.6%)、臨床検査値異常 5 例 (27.8%) と高率であったのに対し、単独群は臨床検査値異常 2 例 (11.8%) のみでいずれも軽度であったことから、FOM が加わることで安全性に問題を生じやすくなるという結果であった。しかし、他の同じ併用療法を行った報告⁷⁻⁹⁾では副作用および臨床検査値異常が 3~18% と今回の検討の 33% と比較するとすべて低率であったが、これらの報告とは、今回の対象症例の方が平均年齢が高い点、基礎疾患の内訳も異なる点からそういった因子が安全性の評価に関与した可能性は否定できない。

最後に、今回の検討結果から *in vitro* で確認された FOM と SBT/CPZ の併用効果は、中等症肺炎に対しても高い有効率がえられていたものの安全性に若干の問題があり、これらをふまえて総合的に臨床的有用性を比較した結果、併用群では投与中止をせざるえなかった 2 例がやや有用と評価を下げたため、有用率は単独群 88.2% に対し、併用群 83.3% と有意差はなかったものの、単独群の方がむしろ高い結果となった。しかし、従来の報告による基礎疾患を有するような対象に発症した呼吸器感染症に対する有効率と比較すると両群ともに非常に高い有効率が得られていたことから、治療中の安全性に十分な注意を払いながら経過観察を行えば、肺炎を中心とした呼吸器感染症に対して有効な治療法のひとつと考えられた。

謝 辞

最後に、本臨床研究にご協力いただきました下記の日本化学療法学会会員外の諸先生方に深謝いたします。

倉敷第一病院内科: 原 宏紀先生, 水島協同病院内科: 里見和彦先生, 岡山協立病院内科: 杉村 悟先生, 岡山済生会病院内科: 六車 満先生, 岡山赤十字病院内科: 渡辺洋一先生, 岡山労災病院内科: 岸本卓巳先生, 国立岡山医療センター内科: 佐藤利雄先生, 倉敷中央病院呼吸器内科: 橋本 徹先生。

文 献

- 1) Kahan F M, Kahan J S, Cassidy P J, et al.: The mechanism of action of fosfomycin (phosphonomycin).

- Ann. NY. Acad. Sci. 235: 364~386, 1974
- 2) 林 泉, 桜井雅紀, 一木昌郎, 他: MRSA と *Pseudomonas aeruginosa* 複数菌感染症に対する fosfomycin+sulbactam/cefoperazone 併用療法の基礎的・臨床的検討-I。Jap. J. Antibiotics 47: 29~39, 1994
- 3) 林 泉, 桜井雅紀, 唐渡敦也, 他: MRSA と *Pseudomonas aeruginosa* 複数菌感染症に対する fosfomycin+sulbactam/cefoperazone 併用療法の基礎的・臨床的検討-II。Jap. J. Antibiotics 47: 991~1005, 1994
- 4) 川畑敏枝, 蔵園瑞代, 新井田昌志, 他: NaIB 型排出蛋白質をもつ緑膿菌に対する FOM と β -ラクタム薬の併用効果。日化療会誌 47: 17~22, 1998
- 5) 長谷川裕美: MRSA 感染症に対する fosfomycin と flomoxef の併用投与法の検討—*In vitro* 実験における投与順序および投与量について—。Chemotherapy 39: 771~781, 1991
- 6) 多田敦彦, 河原 伸, 高橋 清: 喀痰分離緑膿菌に対する fosfomycin と抗緑膿菌薬との併用効果。日化療会誌 47: 185~189, 1999
- 7) 三澤信一, 津田昌一郎, 谷脇雅史, 他: 血液疾患に併発した重症感染症に対する Fosfomycin, Sulbactam/Cefoperazone 連続併用療法。Jap. J. Antibiotics 48: 514~521, 1995
- 8) 北村 聖, 平井久丸, 細谷紀子, 他: 血液疾患合併重症感染症に対する Fosfomycin と Sulbactam/Cefoperazone の併用療法における臨床効果。感染症学雑誌 72: 761~770, 1998
- 9) Hasegawa H, Horiuchi A, Hiraoka A, et al.: Combined efficacy of fosfomycin and sulbactam/cefoperazone in opportunistic infections in patients with hematologic disorders—a randomized comparative study of antibiotic efficacy based on the order of sequential administration. J Infect. Chemother. 4: 201~208, 1998
- 10) 日本化学療法学会抗菌薬臨床評価法制定委員会呼吸器系委員会報告: 一呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法一。日化療会誌 45: 771~774, 1997
- 11) 日本化学療法学会副作用判定基準検討委員会報告: 一抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準案一。Chemotherapy 39: 687~689, 1991
- 12) 林 泉: ニューキノロン。呼吸 10: 70~78, 1991
- 13) 林 泉: 呼吸器感染症。キノロン剤の使い方。医薬ジャーナル社, p.71~95, 1989
- 14) 林 泉: 肺癌末期に MRSA, 緑膿菌の複数菌感染を来した症例に FOM-CAZ 時間差攻撃治療を行い奏効した例。化学療法の領域 6: 169~174, 1990
- 15) 林 泉, 宇塚良夫, 穴戸春美, 他: FOM と FMOX 時間差攻撃療法。多施設共同試験。化学療法の領域 10: 1147~1153, 1994
- 16) 原 耕平, 斎藤 厚, 鈴山洋司, 他: 呼吸器感染症に対する Sulbactam/Cefoperazone と Cefotaxime との薬効比較試験成績。Chemotherapy 33: 159~188, 1985

Clinical analysis of combined consecutive therapy with fosfomycin and sulbactam/cefoperazone for patients with pneumonia

Yoshihiro Kobashi¹⁾, Hideo Ohba¹⁾, Niro Okimoto¹⁾, Atsuhiko Tada²⁾,
Shin Kawahara²⁾, Tadashi Ishida³⁾, Yoshihito Niki⁴⁾
and Toshiharu Matsushima⁴⁾

¹⁾Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School Kawasaki Hospital, 2-1-80 Nakasange, Okayama, Japan

²⁾Department of Internal Medicine, National Minami-Okayama Hospital

³⁾Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kurashiki Central Hospital

⁴⁾Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School

The excellent combined effects of fosfomycin (FOM) and sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ) *in vitro* have been reported. We evaluated the clinical utility of this combined therapy for patients with moderate pneumonia with underlying disease. A comparative study was made between single drug therapy (single group) using SBT/CPZ and the combined drug therapy (combined group) using FOM+SBT/CPZ. Evaluable patients were 17 cases in the single group and 18 in the combined group. Clinical efficacy was 88.2% in the single group and 94.4% in the combined group, with no statistically significant differences between groups. In safety, an adverse reaction was observed in 1 case in the combined group, and abnormal evaluation of laboratory findings observed in 11.8% in the single group and in 27.8% in the combined group. Clinical utility was lower (83.3%) in the combined group than that (88.2%) in the single group. These results suggest that combined therapy of FOM and SBT/CPZ showed excellent clinical efficacy for moderate pneumonia in patients with underlying disease but involved problems of safety, requiring careful follow-up.